Lane Medical Library

Erfolgreiche Transplantation der Milz.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und nebst beigefügten Thesen

öffentlich verteidigt

am Mittwoch den 24. März 1897, mittags 11½ Uhr

von

Oscar Ehrhardt

prakt. Arzt.

Opponenten:

Herr Dr. **Max Rosenfeld**, prakt. Arzt.

Herr Dr. **Alfred Ehrhardt**, prakt. Arzt.

Königsberg i. Pr.

Druck von M. Liedtke, Vorder-Rossgarten 25.

1897.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0030

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Die ersten Versuche einer Transplantation von Geweben oder hochdifferenzierten Organen sind schon alt und die Litteratur der Transplantation hat im Laufe der Zeit eine grosse Ausdehnung gewonnen. Aber alle diese Arbeiten können, soweit sie die Überpflanzung bei Säugetieren betreffen, nur eine ausserordentlich geringe Zahl positiver Erfolge aufweisen. Trotzdem haben sie uns die Bedingungen kennen gelehrt, unter welchen die Transplantation aussichtsvoll erscheint. Wir wollen diese Bedingungen, soweit sie durch unsere Versuche bestätigt wurden, hier darstellen, ehe wir die Litteratur der Transplantation im Einzelnen besprechen.

Zunächst bietet die Operation selbst eine Reihe von Gefahren für das Weiterbestehen des Organs. Die mechanischen Schädigungen, welche sich selbst bei einem vorsichtigen und geübten Experimentiren, kaum ganz umgehen lassen, stellen notwendigerweise eine schwere Gefahr für das überpflanzte Organ dar. Dazu kamen in der vorantiseptischen Zeit die Infectionen, gegen die man sich nicht schützen konnte und die einen Teil der Versuche vernichteten. Für Infection bieten, wie wir bei Beschreibung unserer Versuche noch erörtern müssen, transplantirte Organe wegen der Unterbrechung der Circulation einen ausgezeichneten Nährboden. Aber auch

die Entdeckung der antiseptischen Operationstechnik hat für die Transplantation von Säugetierorganen — die uns hier ausschliesslich beschäftigen soll — keinen so sehr wesentlichen Vorteil im Gefolge gehabt. Der unvorsichtige und reichliche Gebrauch der Desinfectionsmittel und die daraus folgenden chemischen Schädigungen der Gewebe mögen im Gegenteil manchen Misserfolg verschuldet haben. Nur die aseptische Technik vermag sowohl die Gefahr der chemischen Schädigung wie die der Infection zu umgehen.

Die Transplantation hat so schnell als möglich zu erfolgen, man darf das Organ dem Eintrocknen oder selbst dem starken Abgekühltwerden nicht aussetzen. Diese Gefahr wird um so schwerer zu vermeiden sein, je complicierter die Transplantation verläuft und sie wird z. B. gering sein, wenn der Transplantationsort im Bereich des Schnittes liegt, von dem aus die Abtrennung des Organs erfolgte. Wie wesentlich es ist, dass chemische Schädigungen und die Coagulation durch Abkühlung des Organs mit besonderer Sorgfalt vermieden wird, zeigen v. Eiselsberg's [1]) Versuche. Von seinen neun ersten Transplantationen der Thyreoidea misslangen acht, weil diese beiden Gefahren nicht vermieden wurden. Seine späteren Versuche mit Benutzung aseptischer Cautelen ergaben bekanntlich ausnahmslos positive Resultate.

Von wesentlichster Bedeutung scheinen aber andere Gefahren zu sein, die unabhängig von der Technik und Geschicklichkeit des Experimentators in der Natur des verpflanzten Teils und des Transplantationsortes gelegen sind. Das abgetrennte Organ bleibt ja zunächst ausser-

halb der Circulation, es ist also darauf angewiesen, eine Zeit lang unter schlechten Ernährungsbedingungen zu verweilen, bis seine Gefässbahnen mit denen des Transplantationsortes in Verbindung getreten sind. Zarte parenchymatöse Organe oder Teile von solchen, Stückchen von Leber- und Nierenparenchym werden leichter in ihrer Ernährung geschädigt als andere Gewebe, die weniger Ansprüche an die Art und das ununterbrochene Fortbestehen ihrer Ernährung stellen. Dazu kommt als ein weiterer, ja nach P. Bert [2]) als der wichtigste Faktor für das Gelingen des Versuchs die „specifische vitale Energie" des transplantierten Teils in Betracht. Im Allgemeinen darf man den Satz aufstellen, je jünger das überpflanzte Organ und je mehr in seinem normalen Leben die Zellproliferation eine Rolle spielt, um so grösser ist seine Fähigkeit, sich zu regenerieren, um so grösser die Wahrscheinlichkeit, dass eine Transplantation vertragen wird. Die unbestreitbare Richtigkeit dieses Satzes hat es bewirkt, dass bisher fast ausschliesslich jugendliche Gewebe überpflanzt wurden. Immerhin muss man zugeben, dass dieser Satz nicht mehr ganz unbestritten seine Herrschaft führt.

Aber auch der Ort, wohin die Ueberpflanzung geschieht, kommt mit seinen Circulationsverhältnissen für die erfolgreiche Transplantation in Betracht. Es ist bekannt, dass der Hahnenkamm früher ein beliebter Transplantationsort war, weil man glaubte, dass die starke Gefässentwickelung an diesem Organ günstige Chancen sowohl für die Wiederherstellung der Circulation als auch für das Überleben des überpflanzten Gewebes während

der circulationslosen Zeit garantiert. Aus ebendemselben Grunde haben spätere Autoren andere gefässreiche Organe zum Transplantationsort gewählt: die vordere Augenkammer mit ihrer gut vascularisierten Umgebung, die Nieren, Speicheldrüsen, selbst Leber und Lunge wurden als Transplantationsort gewählt.

Damit hängt eng zusammen, dass die Berührungsfläche zwischen dem Transplantationsort und dem transplantirten Organ möglichst ausgedehnt sein muss, nur dann wird mit einiger Wahrscheinlichkeit auch in der Zeit der Circulationsunterbrechung eine genügende Ernährung stattfinden.

Die Ernährung des überpflanzten Organs wird ferner erschwert, wenn sich Blutgerinnsel zwischen das Organ und seine Umgebung schieben. Daher erscheint es zweckmässig, bei diesen Versuchen eine exakte Blutstillung, die ja auch aus andern Gründen angezeigt ist, anzustreben.

Endlich hat auch die Tierart, die man zum Versuche wählt, einen erheblichen Einfluss auf das Gelingen der Transplantation. Während für Kaltblüter schon eine ganze Reihe gelungener Organtransplantationen vorliegt, haben die Versuche bei Vögeln spärlichere Erfolge aufzuweisen, und bei Säugetieren finden wir endlich nur wenige Fälle, in denen die Überpflanzung gelang. Die Überpflanzung soll ferner am zweckmässigsten an der Tierart stattfinden, von welcher das Organ stammt. Organe einer fremden Tierart haben wenig Aussicht, erhalten zu bleiben, obwohl auch solche Transplantationen gelungen sein sollen.

Auch nach der Transplantation muss das Organ

selbstverständlich gegen weitere Schädigungen geschützt werden, die neuen Lebensbedingungen müssen möglichst den normalen Verhältnissen entsprechen.

Die Litteratur über erfolgreiche Organtransplantation bei Säugetieren ist, wie gesagt, nicht gross. v. Recklinghausen, der in seiner „Allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung“ [3]) die wichtigeren Arbeiten über Transplantation bis zum Jahre 1883 vollständig zusammenstellt, kann bis dahin nur zwei sichere Erfolge auffinden.

Zuerst die bekannte Arbeit von Goldscheider [4]), der die vordere Augenkammer des Kaninchens als einen geeigneten Ort für Überpflanzungsversuche entdeckte und in diese Schleimhautstückchen, besonders aber Stückchen der Tuba Fallopiae vom Kaninchen verpflanzte. Diese wurde, wie die Untersuchungen ergaben, bald von der Iris, bald von den conjunctivalen und scleralen Gefässen aus vascularisiert. Durch die durchsichtig bleibende Cornea konnte er — was auch von anderen einwandfreien Beobachtern seiner Versuche bestätigt wurde — nicht nur grobe peristaltische Bewegungen über die transplantierte Tube ablaufen sehen, sondern das überpflanzte Tubenstück, in dem die Gefässneubildung deutlich verfolgt werden konnte, verdickte sich durch Wachstum der Muscularis fast zu dem doppelten der normalen Dicke, ja es liessen sich an ihm deutliche Zeichen eines wechselnd starken Blutgehalts der Gefässe konstatieren.

Wichtiger für unser Thema ist die zweite von v. Recklinghausen citierte Angabe. Philipeaux [5]), der

im Jahre 1861 an jungen Ratten die Milz exstirpiert und 17 Monate später eine Neubildung der Milz oder, wie er später durch Peyrani[6]) corrigiert wurde, ein starkes Wachstum zurückgelassener Milzstücke feststellte, änderte seine Versuchsanordnung dahin, dass er eine Totalexstirpation der Milz an jungen Tieren, vorwiegend Ratten, vornahm und dann das mit dem Cirkel gemessene Organ in die Bauchhöhle reponierte. Die Bauchwunde wurde durch ein bis zwei Nähte geschlossen. Fünf, zehn, fünfzehn Monate nach der Operation wurden die Tiere getötet und es zeigte sich, dass die Milz vollkommen und zwar meist an der alten Stelle angeheilt war und dass zum Hilus neue Gefässe hinzogen, welche die Circulation in dem Organ aufrecht hielten. Die Milz hatte dabei ihre normale Form meist erhalten, nur selten war sie in ihrer Gestalt verändert. In den ideal gelungenen Fällen war die Milz von einer normalen nicht zu unterscheiden.

Zuweilen war allerdings die Milz geschwunden und statt ihrer fand sich nur eine derbwandige Cyste mit eiterähnlichem, breiigem Inhalt. Die Milz selbst schien nekrotisiert zu sein. Dieser Fall schien einzutreten, wenn sich keine Gefässverbindungen zu der transplantierten Milz rechtzeitig herstellen.

Hatten in einem Falle die neugebildeten Gefässverbindungen nicht genügt, um die Circulation vollständig in Gang zu halten, dann war das Organ atrophiert. Es scheint, dass dieser Fall bei Philipeaux's[5]) Untersuchungen nicht selten vorlag. In einigen spärlichen Fällen war die Milz von Narbengewebe umschlossen

und unter dem Einflusse dieses schrumpfenden Gewebes völlig erdrückt.

Die Farbe der transplantierten Milz wechselte bei den einzelnen Tieren, sie war bald blass und anämisch, in diesen Fällen schien das Volumen des Organs etwas verkleinert, bald war sie dunkel, fast schwärzlich, durch ihren Blutreichtum und das in ihr abgelagerte haematogene Pigment.

In den völlig gelungenen Fällen hatte sich die Milz entsprechend dem Körperwachstum des Tieres sogar vergrössert, ohne dass sie jedoch je die Grösse erreichte, welche die Milz bei nicht operierten Tieren zu erreichen pflegt.

Diese Untersuchungen von Philipeaux sind später nicht wiederholt worden, sie stellen die einzigen Untersuchungen über Transplantation der Milz dar, die in der von mir benutzten Litteratur aufzufinden waren. Ich verdanke die Kenntnis der verhältnismässig unbekannten Mitteilungen Philipeaux's der Güte des Herrn Geheimrat Professor E. Neumann.

An die Arbeiten von Goldscheider und Philipeaux schlossen sich in den folgenden Jahren einige andere Beobachtungen von Organtransplantationen bei Säugetieren an, die einen positiven Erfolg hatten.

Schiff[7]) beobachtete 1884 die erste gelungene Überpflanzung der Thyreoidea bei Hunden. Seine Operationstechnik war ebenso wie die Philipeaux's höchst einfach. Die Schilddrüse wurde einem Hunde entfernt und einem andern gleichzeitig operierten Hunde in das geöffnete Abdomen geworfen. Dort bildeten sich entzündliche

Verklebungen, sodass nach einiger Zeit die Drüse im Abdomen fixiert war. Ihre Structur blieb erhalten.

Mit einer vollkommenen Technik, die auf lange Zeit als Muster aller Transplantationsversuche dienen wird, wiederholte v. Eiselsberg in einer umfangreichen Versuchsreihe die Transplantation der Thyreoidea. Er verpflanzte die Drüse subperitoneal. Bei der drei Monate später erfolgten mikroskopischen Untersuchung zeigte es sich, dass die Drüse nicht nur vollkommen angeheilt war, sondern dass das Parenchym in grosser Ausdehnung erhalten geblieben war. Da die Exstirpation der Schilddrüse und, wie v. Eiselsberg fand, auch die der transplantierten Schilddrüse die Symptome der Cachexia thyreopriva auslöst, konnte er in einer bekannten Versuchsanordnung auch das Erhaltenbleiben der Drüsenfunction mit absoluter Sicherheit feststellen. Die Bilder und die Beschreibungen zeigen indessen, dass der centrale Teil der Drüse verödet war. Dieser Befund muss bei Besprechung unserer eigenen Versuche der Transplantation der Milz noch weiter besprochen werden. — Die Verpflanzung der Schilddrüse wurde weiterhin von einer Reihe von Autoren, unter denen ich nur Danhieux, Fano und Zando[8]) und Ughetti erwähnen will, mit Erfolg wiederholt. Selbst beim Menschen ist die Verpflanzung durch Bircher, Kocher, Wölfler und v. Eiselsberg nach Exstirpation der carcinomatoes erkrankten Thyreoidea vorgenommen worden.

Gluck[9]) heilte experimentell erzeugte Sehnen-, Muskel- und Nervendefecte durch Transplantation der entsprechenden Gewebe. Er verpflanzte in den Ischiadicus

eines Kaninchens ein Stück vom Hundeischiadicus mit dem Erfolge, dass sich schon am 11. Tage die Nervenleitungsfähigkeit wiederhergestellt hatte. Zur Erklärung dieses Erfolges nimmt er eine „Heilung der Nerven per primam" an, d. h. ein einfaches Zusammenheilen der Achsencylinder der Nervenenden! Da abgesehen von theoretischen Bedenken seine Versuche mit den Resultaten anderer Autoren z. B. R. Volkmann's[10]), welche eine Transplantierbarkeit dieser Gewebe vollständig leugnen, im Widerspruch stehen, so muss eine weitere Nachprüfung der Angaben Glucks noch abgewartet werden.

Es bleiben noch einige andere, uns für unser Thema weniger interessierende Arbeiten von Leopold[11]) und Zahn[12]) übrig. Sie transplantierten unter dem Einflusse der Cohnheim'schen Theorie der Keimversprengung foetalen Knorpel und Knochen, um zu sehen, ob ein atypisches Wachstum dieser Gewebe eintreten würde. Bekanntlich war dies nicht der Fall. Wenn sich auch die Knorpelstückchen eine Zeit lang vergrösserten, trug diese bald wieder verschwindende Vergrösserung der Stückchen den Charakter der Zellproliferation normaler Gewebe.

Im folgenden will ich die Ergebnisse einer längeren Beobachtungsreihe mitteilen, welche die Transplantation der Milz zum Gegenstande hat und die ich auf Anregung von Herrn Geheimrat Professor E. Neumann im hiesigen pathologisch-anatomischen Institut ausgeführt habe. Aus äusseren Gründen muss ich allerdings auf eine Schilderung der feineren histologischen Details ebenso wie auf die Wiedergabe einer Anzahl von Beobachtungen

über Milzendothelien vorläufig verzichten. Ebenso muss ich den Befund von einigen Injectionen, die ich mit einer Modification der Altmann'schen Methode erzielte und die mir recht brauchbare, wenn auch leider sehr vergängliche Präparate lieferten, an dieser Stelle noch übergehen.

Versuchstiere und Operationstechnik.

Als Versuchstiere habe ich fast ausschliesslich erwachsene Kaninchen gebraucht. Einen Unterschied der alten und jungen Tiere in Bezug auf die Transplantierbarkeit der Milz habe ich nicht finden können. Vielleicht ist dies dadurch zu erklären, dass das Milzgewebe auch bei erwachsenen Tieren eine lebhafte Proliferationsfähigkeit besitzt, dass also seine „specifische vitale Energie" (P. Bert) dauernd eine hohe ist. Drei Versuche habe ich an wilden Ratten angestellt.

Zur Narkose kam ausschliesslich der Äther in Anwendung. Krause[13]) warnt zwar in seiner „Anatomie des Kaninchens" vor dem Gebrauche des reinen Äthers und stellt ihm in bezug auf Gefährlichkeit der Narkose bei Kaninchen sogar dem Chloroform an die Seite, das die Tiere bekanntlich sehr schnell tötet. Bei den hier mitgeteilten Versuchen konnte das nicht bestätigt werden, nie ist dabei ein übler Zwischenfall passiert, obwohl die Narkose oft sehr lange dauerte. Die Narkose war, wenn sie von geübter Seite geleitet wurde, andauernd tief, die Tiere erwachten nicht zur Unzeit und selten wurde der Fortgang des Versuchs durch das Drängen der Tiere erschwert. Die Ratten wurden unter einem Glassturz

narkotisiert; sobald sie betäubt umfielen, wurden sie aufgebunden und die Operation vorgenommen.

Beim Aufsuchen der Milz kommen zwei Richtungen des Bauchschnitts in Betracht: Der Schnitt in der Linea alba und ein Schnitt etwa 1 bis 2 cm unter und parallel dem Rippenpfeilerrande. Anfangs bevorzugte ich den Schnitt in der Linea alba, weil hierbei keine Gefässe durchschnitten werden müssen; aber es ist bei dieser Schnittrichtung ein Maltraitement der Milz, etwa ein starkes Anfassen des Organs, kaum zu vermeiden, wenn das Organ vorgezogen werden soll. Besonders wenn der Magen gefüllt ist und die Milz an die Hinterwand der Abdominalhöhle gedrängt hat, gelingt es oft nur mit grosser Mühe, sie vorzuziehen. Dagegen hat sich der Schnitt parallel dem Rippenpfeilerrande sehr bewährt: Allerdings kann es bei ihm vorkommen, dass einige stärkere Muskelgefässe oder — was mir einmal bei unvorsichtigem Operieren geschah — die starke, in den Bauchdecken nahe der Mittellinie verlaufende Vena abdominalis verletzt werden. Aber diese Blutungen sind leicht durch Compression oder Torsion ev. auch durch Umstechen zu stillen und die weitere Operation kann dann in einem völlig blutfreien Terrain geschehen.

Die Bauchdecken werden schichtweise durchtrennt, die Eröffnung des Peritoneums geschieht entweder auf der Hohlsonde oder bequemer durch stärkeres Anheben der Bauchdecken. Danach sieht man sofort den oft stark gefüllten Magen vorliegen, unter dem das grosse Netz und das sich anschliessende Lig. gastro — lienale liegt. Durch langsames und allmähliches Anziehen dieser Bänder

kann man die Milz in schonendster Weise aus der Wunde herausleiten. Die weitere Technik war bei den einzelnen Tieren verschieden, sie wird daher gesondert bei den verschiedenen Versuchsanordnungen beschrieben werden.

Der Schluss der Bauchwunde erfolgte in allen Fällen zweietagig. Die Muskeln wurden durch eine fortlaufende, verschlungene Naht geschlossen, die Haut durch dicht auf einander folgende Knopfnähte.

Anfangs überpinselte ich die Wunde, nachdem sie geschlossen war, mit Jodoformcollodium; aber diese Methode bewährte sich mir nicht, sodass ich schliesslich einen kleinen Bausch steriler Gaze neben der Wunde mit Jodoformcollodium (ev. auch Tischlerleim) an der Haut festklebte. Dieser einfache Verband zeigte sich recht zweckmässig; nach etwa 8 Tagen pflegte er abzufallen, dann aber waren die Wunden verklebt und eine secundäre Infection konnte nicht mehr eintreten.

Auf die Sterilisation der Instrumente, des Nahtmaterials, des Operationsgebietes und der eigenen Hände wurde die peinlichste Sorgfalt verwendet. Die Instrumente wurden in Sodalösung ausgekocht, danach entweder in einer ganz schwachen Carbolsäurelösung oder besser trocken aufbewahrt. Das Operationsgebiet wurde sauber rasiert, gewaschen und mit Alkohol und Sublimat abgerieben. Während der Operation wurde das Tier, soweit es nicht rasiert und desinficiert war, mit sterilen Tüchern bedeckt. Dass die Hände des Operierenden und seiner Assistenz ebenfalls sorgfältigst desinficiert wurden (5 Min. Waschen, Alkohol, je 3 Min. Carbolwasser und Sublimat, nochmals Alkohol), braucht wohl nicht hervorgehoben zu werden.

Eine solche Vorsicht erscheint auf den ersten Blick vielleicht übertrieben, besonders da man ja bei den einfacheren Operationen am Kaninchen nur einer oberflächlichen Desinfection bedarf. Aber bei Transplantationsversuchen muss die sorgfältigste Asepsis beobachtet werden. Sieben Versuche sind mir trotz dieser Vorsichtsmassregeln durch Eiterung gestört worden. (Ich habe dieselben daher in der folgenden Zusammenstellung meiner Ergebnisse übergangen.) Man muss eben bedenken, dass die transplantirten Organe zunächst ausserhalb der Circulation sich befinden und daher, etwa wie das Gewebe der Quetschwunden, einen ausserordentlich günstigen Boden für jede Art der Infection liefern. Daneben muss zur Erklärung dieser etwas grossen Zahl von Misserfolgen hinzugefügt werden, dass die Versuche in einem allgemeinen Arbeitssaal (allerdings meist Morgens früh) ausgeführt wurden, wo natürlich der Infection mehr Chancen geboten sind. Auch der grobmaschige Bau der Milz bietet mehr als jedes andere Organ einen guten Ansiedlungsort für Mikroorganismen.

Transplantation kleiner Milzstückchen.

Bei meinen ersten Versuchen ging ich von der Annahme aus, dass im allgemeinen die Transplantation kleinerer Gewebstücke bessere Aussichten für das Erhaltenbleiben der Function des transplantierten Stückes bieten würde. Ich habe mich daher bei neun Kaninchen darauf beschränkt, die Spitze der vorgezogenen Milz in einer Ausdehnung von etwa 5—10 mm abzuschneiden Dann wurden Milzstumpf und abgeschnittenes Stückchen

in die Bauchhöhle versenkt. In den ersten beiden Versuchen nahm ich keine Blutstillung am Milzstumpf vor, weil ich glaubte, der niedrige Blutdruck in der Milz würde eine stärkere Blutung ausschliessen. Diese Annahme erwies sich jedoch als falsch, denn eins der beiden Tiere, das gerade während der activen Hyperaemie der Milz bei der Verdauung operiert wurde, verblutete in die Abdominalhöhle hinein. Daher wurde in den andern sieben Fällen die Blutstillung aus dem Stumpf sorgfältig vorgenommen, ehe das Organ an seinen früheren Ort zurückversenkt wurde. Die Blutstillung geschah durch Ansengen des Stumpfes oder, was die zuverlässigere Methode war, durch Ligatur des Milzstumpfes mit einem groben Seidenfaden.

Die Schicksale der in die Abdominalhöhle versenkten Milzstückchen waren verschieden. Im allgemeinen zeigten sie die Tendenz am Ort der Milzwunde anzuheilen, wie dies ja auch Philipeaux angiebt. Obwohl das Milzstückchen bei der Operation weit vom Stumpf entfernt und möglichst durch Darmschlingen bedeckt und von der Milzwunde getrennt wurde, in fünf Fällen fand es sich trotzdem an der alten Stelle angeheilt. Man hat wohl anzunehmen, dass die Peristaltik der Därme, welche ja überhaupt die Anheilung an einem bestimmten Ort der Bauchhöhle sehr erschwert, wenn das Stückchen nicht durch eine Naht fixiert ist, den abgeschnittenen reponierten Milzzipfel so lange in der Peritonealhöhle herumtrieb, bis er an der Milzwunde angelangt war. Hier bot sich Gelegenheit zur Anheilung, weil hier das gerinnende Secret der Wunde das Stückchen fixieren

konnte. Es bildete sich ein Fibrinmantel und danach eine Art Bindegewebskapsel um das abgeschnittene Stück.

Im mikroskopischen Bilde zeigte sich in diesen fünf Fällen ausnahmslos eine Nekrose des Stückes. Die Kernfärbung war völlig verloren gegangen. In einem frühzeitig, nach acht Tagen untersuchten Fall hatten die Trabekel und Follikel noch eine leidliche Kernfärbung angenommen, während das Parenchym vollständig abgestorben erschien. Die Kapsel blieb in allen Fällen gut erhalten und liess sich von dem herumgewucherten, neugebildeten Bindegewebe schon durch den Verlauf ihrer Fasern auf's deutlichste unterscheiden. Auf dem makroskopischen Durchschnitt zeigten die Stückchen schon durch ihre anaemische, gelbliche Farbe, dass die Ernährung des Stückes nicht geglückt sei und dass das Milzstückchen abgestorben sei.

In einem andern Falle fand sich das abgeschnittene Milzstückchen an die Bauchwunde in der Peritonealnaht angeheilt. Es war hier dreizehn Tage nach der Operation schon durch eine derbe, dicke Bindegewebshülle fixiert. Seine Gestalt, die etwa dreieckig gewesen war, war vollkommen verändert, das Stückchen war fast kugelrund, sein Volumen hatte sich verkleinert. Im mikroskopischen Bilde zeigte das Präparat zunächst eine auffallende Veränderung der Structur; an Stelle des normalen Milzgewebes war ein zellreiches Granulationsgewebe getreten, das überall von geschlossenen Gefässen durchzogen wurde. Ein starker Gehalt an haematogenem Pigment (Haemosiderin) wies darauf hin, dass in dem Stückchen Blutkörperchen in grosser Menge zu Grunde gegangen

waren. Der Inhalt der Blutgefässe zeigte nicht das für die Milzgefässe so charakteristische Bild der „physiologischen Lenkaemie," ein functionelles Erhaltensein des transplantierten Stückes war also ausgeschlossen um so mehr als weder Follikel noch Trabekel aufzufinden waren. Dagegen zeigte die Milzkapsel auch in diesem Falle keine wesentlichen Veränderungen. Dieser Fall hätte gewiss, wenn er erst später zur Untersuchung gelangt wäre, das auch Philipeaux bekannte Bild geliefert: Übrigbleiben einer Narbe als letzter Rest des verpflanzten Milzgewebes.

Ein weiterer Fall, der vier Wochen nach der Operation untersucht wurde, endete ebenfalls mit einem Misserfolge. Das in die Bauchhöhle versenkte Milzstückchen war nicht angeheilt, sondern fand sich als weisslicher, fast knorpelharter Körper in der Bauchhöhle freiliegend vor. Die frühere Form war überraschend treu erhalten geblieben. Nach jedesmaligem Operieren wurde nämlich das abgeschnittene Stückchen durch eine Umrisszeichnung seiner Grösse und Gestalt nach bestimmt. Die Milzkapsel hatte sich unwesentlich verdickt, sie war mikroskopisch in ganzer Ausdehnung gut erhalten. An ihr hatte zweifellos ein Wucherungsprocess stattgefunden, denn auch die frühere Schnittfläche war von fibrösem Bindegewebe überwachsen. Um so weniger aber war das eigentliche Parenchym erhalten geblieben. Der mikroskopische Befund zeigte, dass es in ganzer Ausdehnung nekrotisch war.

Die drei letzten Fälle dieser Operationsart, von denen zwei nach sechs Wochen, einer nach fünf Monaten untersucht wurden, liessen das versenkte Milzstückchen nicht

wieder auffinden. Ebensowenig zeigte sich im Peritoneum eine Narbe, die etwa als Ort der Resorption des Stückchens hätte aufgefasst werden können. In diesen Fällen war also der transplantirte Milzzipfel vollkommen spurlos resorbiert worden. Auch Philipeaux hat in seiner Arbeit solche Fälle erwähnt.

Diese Misserfolge veranlassten mich, meine Versuchsanordnung zu ändern. Ich fixierte jetzt den abgetrennten Milzzipfel im Peritoneum. Dies Verfahren habe ich in zwei Fällen mit gutem Erfolge angewendet. Da aber nach unseren heutigen Anschauungen der Ort, an dem die Transplantation erfolgt, möglichst gefässreich sein soll, damit eine ausreichende Ernährung des transplantierten Stücks garantirt wird, beschloss ich, das abgeschnittene Milzstückchen nicht etwa einfach an das parietale Blatt des Peritoneum anzunähen, sondern ich nähte es in das beutelförmig zusammengelegte grosse Netz ein. Als Nahtmaterial benutzte ich eine fast haarfeine Seide, welche der Zartheit des Netzgewebes entsprach. Die Naht wurde nach Art einer Tabaksbeutelnaht, freilich nicht ganz typisch, angelegt. Beim Knüpfen des Fadens wurde ein stärkeres Zusammenziehen vermieden, damit die zuführenden Gefässe durch den Faden nicht etwa verschlossen und die Blutzufuhr so sistiert würde.

Nach 6 resp. 7 Wochen wurden die Tiere getötet, und ich fand in beiden Fällen im Netz ein makroskopisch dunkelrot erscheinendes Knötchen wieder, das seiner Grösse nach dem früher verpflanzten Milzstückchen ungefähr entsprach. Eine erkennbare Volumzunahme hatte ebensowenig stattgefunden wie eine Verkleinerung. Das

Netz war über dem Knötchen nur wenig verdickt, obwohl es mit ihm in ganzer Ausdehnung innig verwachsen war. Eine abnorm starke Gefässentwickelung fand sich in der Umgebung des überpflanzten Stückes nicht, einige Gefässe schienen in das Knötchen einzutreten. Auf dem mit scharfem Messer vorsichtig angelegtem Durchschnitt zeigte sich das Gewebe dunkelrot, etwa von der Farbe der normalen Milzpulpa. Dieses Bild, das also vergleichsweise einer Nebenmilz im Netz hätte entsprechen können, wies schon an sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass das Milzgewebe hier entweder vollkommen erhalten geblieben oder nur in geringem Grade verändert war.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte diese Annahme. Es zeigte sich nämlich, dass das Milzgewebe seine Structur bewahrt hatte, dass Follikel und Trabekel ebenso wie die Pulpastructur deutlich waren. Die Follikel zeigten die Flemming'schen Keimcentren, die beim Kaninchen bekanntlich besonders deutlich sind, wohl erhalten. Kernteilungen konnte ich an Flemmingpräparaten bei meinen bisherigen mikroskopischen Untersuchungen dieser Fälle nicht auffinden. Trotzdem konnte aus dem mikroskopischen Befunde mit aller Sicherheit geschlossen werden, dass das Milzgewebe auch functionell erhalten geblieben war: Die Gefässe der Umgebung enthielten nämlich zum grössten Teil eine Blutmasse, die durch ihren Reichtum an weissen Blutkörperchen erkennen liessen, dass sie die abführenden Gefässe des Milzgewebes darstellten. Diese „physiologische Leukaemie", wie sie manche Autoren nennen, weist ja darauf hin, dass der

Inhalt der Gefässe aus einem Leukocyten bildenden Organ stammt.

Die Milzkapsel war mit dem Netzbindegewebe nicht so innig vereinigt, dass eine sichere Scheidung der beiden unmöglich wäre. Schon die Anordnung der Fibrilen, welche in der Kapsel gedrängter liegen und circulär um die Milz herumziehen, in dem Netz dagegen locker und ganz unregelmässig angeordnet sind, ermöglicht diese Trennung fast überall. Um so inniger ist dagegen die Verwachsung dort, wo Milzschnittfläche und Netzgewebe in einander übergehen. Hier lässt sich nicht entscheiden, wo das Milzgewebe aufhört und das ursprüngliche Netzgewebe anfängt. An dieser Stelle scheinen auch die meisten Gefässverbindungen zu bestehen und sie ist gewissermassen zu einem neugebildeten Hilus des überpflanzten Milzstückchens geworden. In welcher Weise diese Gefässverbindungen sich herstellen, habe ich bisher nicht beobachtet. Immerhin ist es, wie die Untersuchungen von Thiersch, Garré, Jungengel[14]) an der überpflanzten Haut gezeigt haben, sehr wahrscheinlich, dass auch bei der Milzüberpflanzung Gefässsprossen schon in den ersten Tagen sowohl aus der Umgebung wie aus dem Milzstückchen selbst mit einander in Verbindung treten. Auch durch die Kapsel ziehen Gefässe, die mit den Netzgefässen communicieren, wie ja auch oft physiologisch nicht alle Milzgefässe am Hilus austreten oder einmünden.

Transplantation grosser Milzstücke oder der ganzen Milz.

Durch die erwähnten beiden Erfolge der Transplantation von Milzstückchen wurde ich ermutigt in meinen

folgenden Versuchen, die ganze Milz zu transplantieren.

Zunächst machte ich drei Versuche an ausgewachsenen wilden Ratten, bei denen ich die Milz am Hilus abschnitt, nachdem ich vorher oben und unten die Gefässe des Lig. gartrolienale durch eine Massenligatur unterbunden hatte. Ich vermied es, die Milz durch Nähte an die Bauchwandungen zu fixieren, sondern reponirte das abgetrennte Organ, nachdem ich es ungefähr gemessen hatte, in das Abdomen. Denn es schien von vornherein sicher, dass die voluminöse und beträchtlich schwere Milz der Ratten durch die Peristaltik nicht wesentlich verschoben werden könnte und dass sie, der Schwere folgend, den tiefsten Punkt des Abdomens einnehmen würde.

Als ich die Ratten drei Monate später getötet hatte, zeigte es sich, dass die Milz angeheilt war; sie war jedoch nicht erhalten geblieben, sondern in einer dicken Bindegewebsschale, die fast dem doppelten Volum der transplantierten Milz entsprach, lag ein breiiger nekrotischer Inhalt, der auf Druck aus der Schale hervorquoll. Bei mikroskopischer Untersuchung fehlten in diesem Brei Mikroorganismen, ebenso in dem Kulturversuch. Es lag also keine Infection vor, sondern die Milz war abgestorben und einwandernde Leukocyten hatten den Versuch einer Resorption des nekrotischen überpflanzten Organs eingeleitet.

Um so besser gelangen die Versuche die Milz erwachsener Kaninchen, entweder ganz oder einen grösseren Teil von ihr, zu transplantieren, wenn man das verpflanzte Stück an das Peritoneum annähte. Ich habe zwölf solcher Fälle operiert und in allen wurde eine

vollkommene Anheilung und ein Erhaltenbleiben der Milz beobachtet.

Die Transplantation erfolgte dabei nach zwei Methoden, von denen ich zunächst diejenige schildern will, die mir in fünf dieser Fälle gute Resultate lieferte. Zur Unterscheidung von der andern Art der Operation will ich sie die einzeitige nennen. Bei ihr wurde nämlich das verpflanzte, dass heisst durch eine Splenopexie fixierte Milzstück sofort von seiner bisherigen Gefässversorgung getrennt. Die Technik war dabei folgende:

Ich legte zwei Schnitte durch die Bauchdecken, die unter einander und dem Rippenpfeilerrande parallel verliefen und die von einander durch eine etwa 1—2 cm breite Brücke getrennt waren. Beide Schnitte eröffneten das Peritoneum. Danach wurde von dem oberen Schnitt aus das Peritoneum und die Fascie der Bauchmuskulatur mit einem stumpfen Instrument von den Muskeln vorsichtig abgelöst und zwar über die ganze 1—2 cm breite Brücke hin. Jetzt wurde die Milz am Ligamentum gastrolienale in die obere Laparotomiewunde hineingezogen, dann zwischen Fascie und Muskel geleitet, bis ihr unterer Zipfel in der zweiten Laparotomiewunde erschien. In dieser Lage sollte die Milz anheilen. Sie wurde daher mit drei Nähten fixiert und zwar wurden zwei dieser Nähte in der obern Laparotomiewunde angelegt, während die dritte den Milzzipfel in der untern fixierte. An die Fixation wurde sofort die Abtrennung von dem Milzstumpf geschlossen. Milz und Ligamentum gastrolienale wurden durch mehrere Massenligaturen doppelt unterbunden und danach durchschnitten. Der

Milzstumpf wurde reponiert. Die Bauchwunde durch besonders sorgfältig angelegte Nähte geschlossen. Die Milz war also nicht eigentlich peritoneal, sondern da die Fascie recht dünn ist, subperitoneal verpflanzt.

Die Resultate bei dieser Operation waren wie gesagt günstig. In allen fünf Fällen war der Milzteil nicht nur tadellos eingeheilt, sondern die blutrote Farbe seines Gewebes und die schon makroskopisch als graue Flecke darin erkennbaren Follikel zeigten an, dass das Organ unverändert geblieben war. Die Kapsel war natürlich etwas verdickt und besonders an den Stellen, wo die Nähte durchgeführt waren, war das Milzparenchym das sonst fast überall dunkelrot durch die Kapsel schimmerte, durch weissgelbe, undurchsichtige, aber doch ziemlich zarte Bindegewebsmassen überdeckt. In dem Peritoneum pflegten an dieser Stelle einige stärkere Blutgefässe nach dem transplantierten Milzstücke hinzuziehen.

Der älteste der nach dieser Methode operierten Fälle zeigte bei der nach drei Monaten erfolgten Section ein noch ganz unverändertes Aussehen der Milz, so dass es mir wahrscheinlich erscheint, dass er dauernd functionsfähig angeheilt war. Die übrigen Fälle wurden nach sechs bis sieben Wochen untersucht. Auch sie boten keine Veränderungen, abgesehen von der erwähnten Kapselverdickung.

Der zurückgelassene Milzstumpf zeigte hier ebensowenig wie bei den anderen Versuchen eine Aenderung seiner Volumverhältnisse. Es hatte natürlich weder eine Neubildung von Milzgewebe noch auch sonst irgend-

welche regenerative Veränderungen stattgefunden. Das Ende des Milzstumpfes war von weisslichem Bindegewebe umwachsen.

Das zweizeitige Verfahren, das sich in sieben Fällen bewährte, gab mir noch bessere Resultate.

In dem ersten Teil des Versuchs wurde zunächst der Milzzipfel an das Peritoneum parietale durch eine Naht fixiert und dann das Ligamentum gastrolienale in weiter Ausdehnung an das Peritoneum durch Knopfnähte angenäht und damit die Milz an die vordere Bauchwand herangezogen. Damit war der erste Teil der Operation beendet, die Bauchwunde wurde geschlossen.

Einige Tage später, meist in der folgenden Woche, wurde dann das Abdomen wieder eröffnet und nun die Milz entweder in toto oder ein Teil von ihr von den früheren Gefässverbindungen getrennt, sodass sie jetzt ausschliesslich auf die Ernährung durch neue Gefässbahnen angewiesen war. Danach wurde die Bauchwunde geschlossen.

Dieses Verfahren gab weitaus die besten Resultate, da die überpflanzten Milzteile makroskopisch völlig wie eine normale Milz aussahen. Nur dort, wo die erste Naht durch den Milzzipfel geführt war, hatte sich das Gewebe schwielig verdichtet. Auf einem Durchschnitt glich das Gewebe ebenfalls einer normalen Milz mit deutlichen Follikeln, die sich auf dem dunkelroten Grunde der Pulpa grau-weisslich abhoben. Der älteste nach dieser zweizeitigen Methode operierte Fall war zehn Wochen alt.

Das angenähte Lig. gastrolienale pflegt sich ebenfalls zu verdicken. Blutgefüllte starke Gefässe waren in ihm sichtbar als ein Beweis, auf welchem Wege sich die Circulation wiederhergestellt hatte.

Eine mikroskopische Untersuchung dieser Fälle war mir leider bisher nicht möglich, aber das makroskopische Bild zeigt schon, dass die Angabe Philipeaux's von völlig normal bleibenden transplantirten Milzstücken den Thatsachen entspricht.

So haben diese Versuche gezeigt, dass auch bei erwachsenen Säugetieren die Transplantation der Milz, eines hochdifferenzierten Organs, möglich ist, wenn die Operation unter gewissen Vorsichtsmassregeln ausgeführt wird. Die Milz darf weder mechanisch noch chemisch geschädigt werden und sie muss unter möglichst günstigen Bedingungen in ein gefässreiches Gewebe überpflanzt werden. Dann kann man mit Wahrscheinlichkeit auf ein Erhaltenbleiben der Gestalt und der Function rechnen.

Am Schluss dieser Arbeit angelangt, danke ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. E. Neumann, mit dessen Erlaubnis diese Versuche im hiesigen pathologisch-anatomischen Institut ausgeführt wurden für die gütige Überlassung des Themas und für das freundliche Interesse an meiner Arbeit. Auch für einen mir vom Institut zur Verfügung gestellten Teil der Versuchstiere habe ich ihm herzlich zu danken. Herrn Prof. C. Nauwerck bin ich für zahlreiche Ratschläge, die mir besonders bei dem operativ-technischen Teil zu Statten kamen, zu grösstem Dank verpflichtet.

Litteratur.

1. v. Eiselsberg. Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchdecke und Auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation. Wiener klin. Wochenschr. 1892. No. 5.
   v. Eiselsberg. Ueber Tetanie im Anschluss an Kropfoperationen. Sammlung med. Schriften. Wien 1890.
2. P. Bert. Recherches expérim. de la vital. propre d. tiss. Paris 1866.
3. v. Recklinghausen. Deutsche Chirurgie, Lieferung 2 und 3 1883.
4. W. Goldzieher. Implantat. in d. vord. Augenkammer, Arch. z. exper. Pathologie u. Pharmak. Bd. II. Leipzig 1874.
5. J.-M. Philipeaux. Comptes rend. de l'Acad. d. sciences LXIII. 1866 p. 431.
   I.-M. Philipeaux ebd. LXI. 1861.
6. Peyrani. Compt. rend. 1861.
7. M. Schiff. Revue méd. de la Suisse Romande. IVme Année, 12. II. und 15. VIII. 1884.
8. Fanò und Zando, Arch. per le scienze med. XIII.
9. Gluck. Arch. für klin. Chirurgie XXII.
10. Volkmann. Zieglers Beiträge Bd. XII.
11. Leopold. Virchows Archiv. Bd. 85.
12. Zahn, ebd. Bd. 95.
13. Krause. Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1884.
14. Garré. Bruns Beiträge Bd. IV.

Thesen.

1. Bei der Carcinomentwickelung gehen Epithelwucherung und Bindegewebsneubildung einander nicht parallel.
2. Die Magnan'sche Trennung der Paranoia simplex chronica in die typische Form der Paranoia completa und die der originären Paranoia ist schon in prognostischer Hinsicht empfehlenswert.

Lebenslauf.

Ich, Oscar Ehrhardt, bin der Sohn des Kgl. Eisenbahn-Betriebscontroleurs Traugott Ehrhardt in Königsberg und seiner Gattin Emilie, geb. Rutkowski. Geboren wurde ich am 23. März 1873 zu Straussberg bei Berlin und besuchte die Gymnasien in Insterburg, Nakel, Graudenz und Thorn. An letzterem Gymnasium bestand ich Ostern 1892 meine Abiturientenprüfung und studierte seitdem in Königsberg Medicin. Im Februar 1894 bestand ich das Tentamen physicum, im Winter 1896/97 das medicinische Staatsexamen und am 20. März 1897 das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit hörte ich Vorlesungen bei folgenden Herren Professoren und Docenten:

Askanazy, Berthold, H. Braun, M. Braun, Caspary, Dohrn, v Eiselsberg, Esmarch, Falkenheim, Franz, Hermann, Hurwitz, Jaffe, Kaluza, Koken, Kuhnt, M. Lange, Lichtheim, Lindemann, Lossen, Mesehede, Münster, Nauwerck, Neisser, Neumann, Pape, Rosinski, Saalschütz, Samuel, Schneider, Schreiber, Seydel, Stetter, Stieda, Valentini, Volkmann, Zander.

Diesen Herren spreche ich meinen besten Dank aus. Herrn Geheimrat Prof. E. Neumann und Herrn Prof. C. Nauwerck, unter deren gütiger Anleitung ich fast drei Jahre im Königsberger pathologisch-anatomischen Institut arbeiten durfte und die mir stets ein ganz besonderes Wohlwollen bewiesen haben, versichere ich auch an dieser Stelle meiner tiefsten bleibenden Dankbarkeit.